

ARTIGO DE REVISÃO

Utilidade Clínica da Cistatina C para Avaliação do Prognóstico das Síndromes Coronarianas Agudas: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Clinical Usefulness of Cystatin C to Assess the Prognosis of Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis

Karine Farnese Costa Martucheli e Caroline Pereira Domingueti

Universidade Federal de São João Del-Rei, São João Del-Rei, MG - Brasil

Resumo

A cistatina C é utilizada como marcador de função renal e tem se mostrado promissora para avaliação do prognóstico das síndromes coronarianas agudas (SCAs). Avaliar o valor prognóstico da cistatina C em pacientes com SCAs. A busca dos artigos foi realizada empregando as bases de dados PubMed, Web of Science e Scielo. Foram incluídos na revisão sistemática estudos observacionais de coorte que avaliaram a associação entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes com SCAs. Somente os estudos que avaliaram desfechos semelhantes, que compararam o maior com o menor quartil de cistatina C e que realizaram análise multivariada, na qual foram incluídas a taxa de filtração glomerular ou a creatinina sérica, foram incluídos na metanálise. A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada através do questionário *Newcastle–Ottawa Scale* para estudos de coorte. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 17 artigos foram incluídos na revisão sistemática. Todos os estudos incluídos encontraram uma associação significativa entre níveis maiores de cistatina C e os desfechos. A meta-análise demonstrou que níveis elevados de cistatina C estão associados com um maior risco de morte cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal nos pacientes com SCAs, e que esta associação é independente da função renal [OR = 1,65 (1,464 – 1,861), $p < 0,001$]. Dentre os estudos a revisão

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda / Fisiopatologia, Cistatina C, Prognóstico, Biomarcadores.

sistemática e meta-análise demonstrou que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes com SCAs.

Introdução

A cistatina C é uma proteína pertencente à superfamília das cistatinas de inibidores da cisteína protease humana que é composta por 12 proteínas.¹ É produzida em uma taxa constante em todas as células nucleadas. Seu baixo peso molecular (13-kDa) e ponto isolétrico básico favorecem sua filtração pelo glomérulo e, assim, é reabsorvida e catabolizada pelas células epiteliais tubulares, sem retornar à corrente sanguínea.² A cistatina C sérica tem sido utilizada como marcador da função renal, sendo apontada como um marcador endógeno da taxa de filtração glomerular (TFG) superior à creatinina sérica.^{2,3} Isto é decorrente da capacidade da cistatina C de detectar pequenas reduções na TGF, possibilitando o diagnóstico precoce da disfunção renal.⁴

Alguns estudos têm demonstrado que níveis elevados de cistatina C em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) estão relacionados a um maior risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares, morte cardiovascular e mortalidade em geral, indicando que a cistatina C consiste em um marcador promissor para avaliação do prognóstico das SCAs.⁵⁻⁷ No entanto, a cistatina C ainda não é utilizada na prática clínica por falta de evidências científicas do seu valor prognóstico.

Poucos estudos de revisão sistemática⁸ e meta-análises⁹⁻¹¹ foram realizados sobre o tema, e nenhum deles abordou apenas pacientes com SCA. Portanto, é de grande importância a realização de uma revisão

Correspondência: Caroline Pereira Domingueti

Universidade Federal de São João Del-Rei - Campus Centro Oeste Dona Lindu - Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400. Cep: 35501-296, Chanadour, Divinópolis, MG - Brasil.

E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br, caroldomingueti@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20180010

Artigo recebido em 06/07/2017; revisado em 27/09/2017; aceito em 16/10/2017.

sistemática e meta-análise sobre este assunto com o intuito de agrupar e avaliar os resultados obtidos pelos estudos já realizados até o momento. Tendo em vista o exposto, esta revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo avaliar o valor prognóstico da cistatina C em pacientes com SCA.

Metodologia

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement*.¹²

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca nas bases de dados eletrônicos Medline via PubMed, *Web of Science* e Scielo. Os descritores utilizados na busca foram determinados utilizando-se o *Medical Subject Headings (MeSH)* para as bases de dados Medline via PubMed e *Web of Science* e o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para a base de dados Scielo. A busca por artigos foi realizada até dia 30 de maio de 2016.

Nas bases de dados Medline via PubMed e *Web of Science*, a seleção dos artigos foi feita utilizando todas as variações do descritor “cystatin C”, em combinação com todas as variações dos descritores “acute coronary syndrome”, “myocardial infarction” e “angina, unstable”, utilizando-se o conector “AND” entre os termos. A seleção de artigos no Scielo foi feita utilizando o descritor “cystatin C” em combinação com todas as variações dos descritores “acute coronary syndrome”, “myocardial infarction” e “angina, unstable”, utilizando-se o conector “AND” entre os termos.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos redigidos em inglês, português ou espanhol que cumpriram os seguintes critérios de elegibilidade:

- Desenho do estudo: observacional de coorte.
- População do estudo: pacientes com SCA - angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCST), infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSST) - que possuíssem níveis basais aumentados de cistatina C.
- Exposição: níveis elevados de cistatina C.
- Desfecho clínico: eventos cardiovasculares ou mortalidade avaliada por meio do cálculo do *odds ratio* /

risco relativo e/ou da diferença entre as proporções dos grupos de pacientes com níveis maiores e menores de cistatina C.

Foram considerados eventos cardiovasculares: infarto agudo do miocárdio, necessidade de revascularização, acidente vascular encefálico, angina recorrente, angina instável, insuficiência cardíaca e morte cardiovascular.

Seleção dos artigos

Após exclusão dos artigos duplicados, os artigos publicados até dia 30 de maio de 2016 que atendiam aos critérios de elegibilidade foram selecionados. A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores de modo independente em duas etapas: na primeira, o título e o resumo dos artigos foram analisados; na segunda, os artigos previamente selecionados foram lidos na íntegra.

Extração de dados dos artigos

Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura analítica integral e de cada um deles foram extraídas as seguintes informações: tipo de SCA; método utilizado para diagnóstico da SCA; número de pacientes; faixa etária do paciente; tempo de acompanhamento dos pacientes; desfecho avaliado; método utilizado para dosagem da cistatina C; se os pacientes apresentavam função renal normal ou não; TFG ou creatinina sérica; classificação dos pacientes de acordo com os níveis de cistatina C; variáveis incluídas na análise multivariada; resultado obtido (proporção de pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares, morte cardiovascular ou morte por qualquer causa e/ou *odds ratio*).

Avaliação da qualidade metodológica dos artigos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática foi avaliada por dois revisores. Foi utilizado o questionário *Newcastle–Ottawa Scale (NOS)*¹³ para estudos de coorte, o qual contém as seguintes categorias de avaliação: seleção da coorte; comparabilidade da coorte e desfecho. A qualidade do estudo é indicada com o máximo de nove estrelas, sendo que no máximo uma estrela pode ser atribuída nas categorias seleção e desfecho, e duas estrelas na categoria comparabilidade. Os artigos que atingiram uma pontuação de 5 a 6 estrelas foram considerados como artigos de boa qualidade metodológica e aqueles com 7 ou mais estrelas foram considerados artigos de excelente qualidade metodológica.

Meta-análise

Foram incluídos na metanálise apenas os estudos que analisaram desfechos semelhantes, estudos que compararam o quarto quartil de cistatina C com o primeiro quartil e estudos que realizaram análise multivariada, na qual foram incluídas, dentre outras variáveis, a TFG ou a creatinina sérica. O valor de *odds ratio* e o intervalo de confiança de 95% ajustados pela análise multivariada foram utilizados na meta-análise e a heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio do teste *I*². Os estudos foram considerados homogêneos quando $I^2 > 50\%$ e valor $p < 0,10$. O *odds ratio* foi calculado utilizando o modelo de efeito fixo ou o modelo de efeito randômico na presença de homogeneidade ou heterogeneidade, respectivamente. O programa estatístico *Comprehensive Meta-Analysis* (CMA) versão 3 foi empregado na realização da análise estatística.

Resultados

Identificamos 640 artigos na busca inicial, dos quais 17 foram selecionados para compor esta revisão sistemática (Figura 1).

Os estudos que estavam em conformidade com os critérios de elegibilidade foram publicados entre o ano de 2004 e 2015, e suas características são apresentadas na Tabela 1. Os estudos analisados tinham como participantes pacientes com SCA, sendo que 29,4% (n = 5) destes avaliaram pacientes apenas com IAMCST, 17,7% (n = 3) avaliaram apenas pacientes com IAMSST, 23,5% (n = 4) avaliaram pacientes com AI, IAMCST e IAMSST, 17,7% (n = 3) avaliaram pacientes com AI e IAMSST e 11,7% (n = 2) avaliaram pacientes com IAMSST e IAMCST. Dentre os estudos avaliados, 35,3% (n = 6), utilizaram os critérios recomendados para diagnóstico,¹⁴ enquanto que 41,2% (n = 7) não utilizaram estes critérios; 23,5% (n = 4) não informaram quais critérios foram utilizados.

O tamanho amostral nos estudos selecionados variou de 71 a 16.401 pacientes. O número amostral de 23,5% dos estudos (n = 4)² era acima de 1.000, de 52,9% (n = 8) estava compreendido entre 200 e 1.000, e de 29,4% (n = 5) era menor que 200. A faixa etária da população dos estudos variou de 31 a 82 anos. O tempo de acompanhamento médio foi de 15 meses, variando de 1 mês a 5 anos. Os pacientes foram acompanhados por um período entre 1 e 6 meses em 35,3% (n = 6) dos estudos e por mais de 6 meses em 64,7% (n = 11) destes.

Em 52,9% (n = 9) dos estudos, foram avaliados como desfechos morte por qualquer causa e eventos cardiovasculares não fatais; 41,2% (n = 7) avaliaram morte cardiovascular e eventos cardiovasculares não fatais, e um estudo (5,9%)³ analisou apenas morte por qualquer causa.

Os métodos empregados para dosagem de cistatina C foram imunonefelometria [41,2% (n = 7)], imunoturbidimetria [41,2% (n = 7)], imunofluorimetria [5,9% (n = 1)] e ensaio imunoenzimático [5,9% (n = 1)], e um estudo (5,9%) não informou o método utilizado.

Em 88,2% (n = 15) dos estudos, foram incluídos pacientes com função renal normal e alterada, e em 11,8% (n = 2) foram incluídos apenas pacientes com função renal normal. A avaliação da função renal foi feita na maioria dos estudos [82,4% (n = 14)] por determinação da TFG, e os demais estudos [17,6% (n = 3)] avaliaram a função renal por meio da dosagem da creatinina sérica.

O modo como foi realizada a classificação dos pacientes em cada um dos estudos selecionados, as variáveis incluídas na análise multivariada e os resultados dos mesmos estão apresentados na Tabela 2. Dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, 82,3% (n = 14) classificaram os pacientes de acordo com os níveis de cistatina C, sendo que 41,2% (n = 7) classificaram os pacientes em quartis, 17,6% (n = 3) em tercís. Dois estudos (11,8%) utilizaram o ponto de corte para prever eventos cardiovasculares como meio de classificação. Um estudo (5,9%) fez a classificação de acordo com a mediana dos níveis de cistatina C, um estudo (5,9%) de acordo com o valor de referência do método utilizado para dosagem da cistatina C sérica (imunonefelometria). Três estudos (17,6%) não fizeram esta classificação.

A maioria dos estudos, 88,2% (n = 15), realizou análise multivariada, sendo que 58,8% (n = 10) desses incluíram a TFG ou a creatinina sérica além de outras variáveis nesta análise, enquanto que 29,4% (n = 5) incluíram apenas outras variáveis que não a TFG ou a creatinina sérica.

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática avaliaram a associação entre níveis maiores de cistatina C e os desfechos empregando o *odds ratio* ou risco relativo, tendo sido encontrada uma associação significativa por todos eles. Uma associação significativa foi observada em 47,1% (n = 8) dos estudos para os desfechos eventos cardiovasculares ou morte por qualquer causa, em 17,6% (n = 3) para eventos cardiovasculares ou morte cardiovascular, em 17,6% (n = 3) para eventos

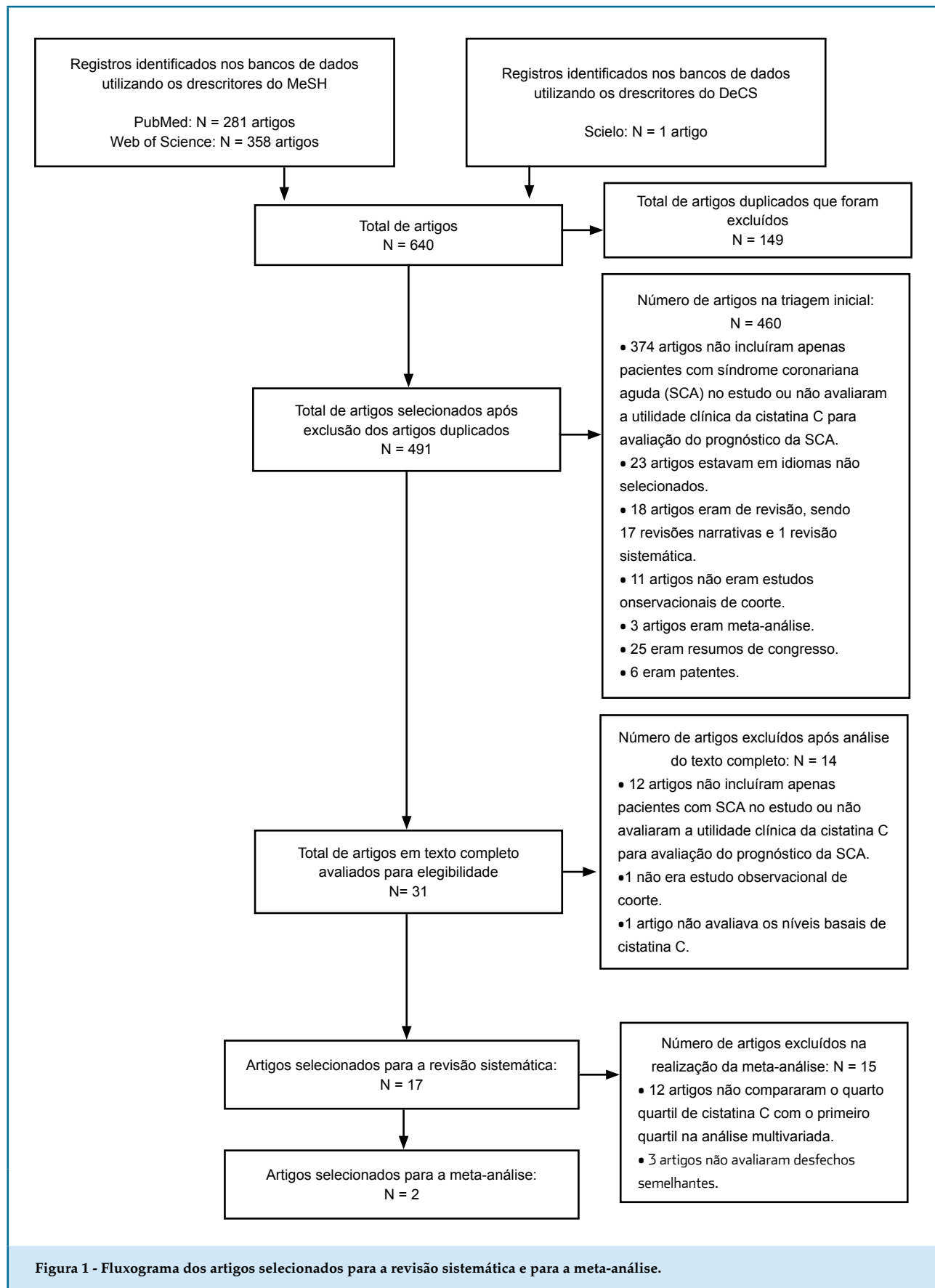


Figura 1 - Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão sistemática e para a meta-análise.

Tabela 1 - Características dos estudos selecionados

| Autor/Ano | Tipo de síndrome coronariana aguda | Método utilizado para diagnóstico da síndrome coronariana aguda | Número de pacientes/ Faixa etária (anos) | Tempo de acompanhamento dos pacientes/ Desfecho avaliado | Método utilizado para dosagem da cistatina C | Inclusão apenas de pacientes com função renal normal | TFG dos pacientes (mL/min/1,73m ²) ou creatinina sérica |
|---|------------------------------------|---|--|---|--|--|--|
| Estudos incluídos apenas na revisão sistemática e na meta-análise | | | | | | | |
| Tonkin et al., 2015 ¹⁵ | AI, NSTEMI, STEMI | NI | 9014/ 31-75 | 5 anos/ Morte cardiovascular, infarto não fatal | Imunoturbidimetria | Sim | TFG = 69 (60-80) |
| Akerblom et al., 2012 ¹⁶ | NSTEMI, STEMI | NSTEMI: pelo menos dois destes critérios: alteração do segmento ST; aumento de marcadores cardíacos; presença de um dos fatores de risco. STEMI: pelo menos dois destes critérios: elevação do segmento ST no ECG; bloqueio recente de ramo esquerdo; intenção de realizar ICP primária. | 16401/ 57 (51-64) (1° quartil) 59 (52-67) (2° quartil) 63 (56-71) (3° quartil) 70 (61-76) (4° quartil) | 12 meses/ Morte cardiovascular, infarto não fatal | Imunoturbidimetria | Não | TFG = 82,6 |
| Estudos incluídos apenas na revisão sistemática | | | | | | | |
| Tang et al., 2015 ¹⁷ | STEMI | Dor no peito com duração > 30 min, elevação do segmento ST no ECG ou bloqueio recente de ramo esquerdo, e aumento de marcadores cardíacos. | 108/ 58,8 ± 9,8 (cistatina C < 1,36 mg/L) 65,9 ± 11,3 (cistatina C ≥ 1,36 mg/L) | 6 meses/ Morte cardiovascular, infarto não fatal, necessidade de revascularização, AVE e ICC | Imunoturbidimetria | Não | TFG = 81,6 ± 22,5 (cistatina C ≥ 1,36 mg/L) TFG = 99,5 ± 20,8 (cistatina C < 1,36 mg/L) p = 0,01 |
| Fu et al., 2013 ¹⁸ | AI, NSTEMI, STEMI | NI | 660/ 81,74 ± 2,54 (grupo com diabetes) 81,99 ± 2,21 (grupo sem diabetes) | 28 meses/ Morte por qualquer causa, infarto do miocárdio, necessidade de revascularização | NI | Não | TFG = 68,67 (55,97-82,14) (com DM) TFG = 72,55 (63,08-81,74) (sem DM) p = 0,106 |

| | | | | | | | |
|--|-------------------|---|---|--|--------------------|-----|---|
| Akgul et al., 2013 ¹⁹ | STEMI | Dor no peito com duração > 30 min e elevação do segmento ST no ECG | 475/ 62,8 ± 13,1 (3° quartil) 52,3 ± 10,5 (1° e 2° quartis) | 1 mês/ Morte cardiovascular, infarto não fatal, necessidade de revascularização | Imunoturbidimetria | Não | TFG = 70,6 ± 24,3 (cistatina C > 1,12 mg/L) TFG = 98,1 ± 22,8 (cistatina C ≤ 1,12 mg/L) p < 0,001 |
| Widera et al., 2013 ²⁰ | AI, NSTEMI | Angina instável: níveis elevados de troponina cardíaca. NSTEMI: níveis elevados de troponina cardíaca, sinais de isquemia no ECG, DAC documentada, pelo menos 1 estenose de 50% em uma artéria coronária. | 1146/ 74 (68-80) (com evento cardíaco) 69 (59-76) (sem evento cardíaco) | 6 meses/ Morte por qualquer causa, infarto não fatal | Imunoturbidimetria | Não | Creatinina sérica (mg/dL) = 1,20(0,90-1,65) (com evento cardíaco) Creatinina sérica (mg/dL) = 0,93(0,79-1,13) (sem evento cardíaco) p < 0,001 |
| Manzano-Fernández et al., 2012 ²¹ | AI, NSTEMI | Dor no peito com duração ≥ 10 min com ocorrência até 72 horas antes da admissão hospitalar e/ou desvio do segmento ST ou aumento de marcadores cardíacos | 226/ 58 ± 11 (1° quartil) 64 ± 10 (2° quartil) 71 ± 10 (3° quartil) 76 ± 7 (4° quartil) | Pelo menos 12 meses/ Morte por qualquer causa | Imunonefelometria | Não | TFG = 92,1 ± 25,7 (1° quartil) TFG = 85,9 ± 19,8 (2° quartil) TFG = 77,8 ± 14,2 (3° quartil) TFG = 54,8 ± 16,8 (4° quartil) p ≤ 0,001 |
| Ristiniemi et al., 2012 ²² | NSTEMI | NI | 245/ 62 (10,9) (1° tercil) 69 (9,5) (2° tercil) 76 (8,8) (3° tercil) | 12 meses/ Morte por qualquer causa, infarto não fatal | Imunofluorimetria | Não | TFG = 76 (17,4) (1° tercil) TFG = 62 (15,2) (2° tercil) TFG = 44 (15,5) (3° tercil) p < 0,0001 |
| Silva et al., 2012 ²³ | STEMI | Dor no peito em repouso com duração > 30 min, elevação do segmento ST no ECG ou bloqueio recente do ramo esquerdo | 151/ 61 ± 12 | 12 meses/ Morte por qualquer causa, infarto não fatal | Imunonefelometria | Não | TFG = 96,9 ± 37,1 (não apresentou morte ou infarto) TFG = 80,9 ± 25,3 (apresentou morte ou infarto) p > 0,05 |
| Sun et al., 2012 ²⁴ | AI, NSTEMI, STEMI | NI | 660 pacientes/ 62,5 ± 10,5 (com evento cardíaco) 59,9 ± 10,6 (sem evento cardíaco) | Pelo menos 12 meses/ Morte por qualquer causa, infarto não fatal, necessidade de revascularização, ICC, angina de peito recorrente, AVE | Imunoturbidimetria | Não | TFG = 96,00 (com evento cardíaco) TFG = 104,08 (sem evento cardíaco) p = 0,057 |

Cont. Tabela 1 - Características dos estudos selecionados

| Autor/Ano | Tipo de síndrome coronariana aguda | Método utilizado para diagnóstico da síndrome coronariana aguda | Número de pacientes/ Faixa etária (anos) | Tempo de acompanhamento dos pacientes/ Desfecho avaliado | Método utilizado para dosagem da cistatina C | Inclusão apenas de pacientes com função renal normal | TFG dos pacientes (mL/min/1,73m ²) ou creatinina sérica |
|------------------------------------|------------------------------------|---|--|--|--|--|---|
| Kaski et al., 2010 ²⁵ | AI, NSTEMI | Dor no peito em repouso com duração > 5 min, e pelo menos um destes critérios: sinais de isquemia miocárdica no ECG; DAC documentada e/ou revascularização do miocárdio com ICP ou ponte de safena; níveis elevados de troponina cardíaca | 610/ 67,2 ± 10,9 (com evento cardíaco) 64,5 ± 11,3 (sem evento cardíaco) | 12 meses/ Morte por qualquer causa, infarto não fatal | Imunonefelometria | Não | TFG = 74 (58-87) (com evento cardíaco) TFG = 78 (64-94) (sem evento cardíaco) p = 0,05 |
| Taglieri et al., 2010 ⁶ | NSTEMI | Dor no peito e pelo menos um destes critérios: sinais de isquemia miocárdica no ECG; aumento de marcadores cardíacos; história prévia de DAC | 525/ 58 (50-66) (1° quartil) 63 (53-70) (2° quartil) 68 (59-74) (3° quartil) 72 (67-67) (4° quartil) | 12 meses/ Morte cardiovascular, infarto não-fatal, angina instável | Imunonefelometria | Não | TFG = 92,3 (80,2-107,4) (1° quartil) TFG = 84,0 (74,9-97,3) (2° quartil) TFG = 75,1 (62,6-89,8) (3° quartil) TFG = 59,1 (47,5-72,9) (4° quartil) p < 0,001 (4° quartil x 1°, 2° e 3° quartis) |
| Derzhko et al., 2009 ²⁶ | STEMI | Dor no peito com duração > 20 min, elevação do segmento ST no ECG, níveis elevados de troponina cardíaca | 150/ 56,99 ± 11,3 | 6 meses/ ICC, infarto não fatal, AI, morte por qualquer causa | Imunonefelometria | Não | Creatinina sérica (mg/dL) (geral) = 1,02 ± 0,17 |
| Ichimoto et al., 2009 ⁷ | STEMI | Dor no peito com duração > 30 min, elevação do segmento ST no ECG, níveis de CK-MB duas vezes acima do limite superior da normalidade | 71/ 61,9 ± 10,4 (cistatina C < 0,96 mg/L) 66,5 ± 12,6 (cistatina C ≥ 0,96 mg/L) | Aproximadamente 6 meses/ Morte por qualquer causa, infarto não fatal, necessidade de revascularização, AVE, ICC | Imunoturbidimetria | Não | Creatinina sérica (mg/dL) = 0,93 ± 0,22 (cistatina C ≥ 0,96 mg/L) Creatinina sérica (mg/dL) = 0,72 ± 0,14 (cistatina C < 0,96 mg/L) p < 0,01 |

| | | | | | | | |
|---|-------------------|---|--|---|------------------------|-----|---|
| Kilic et al., 2009 ²⁷ | AI, NSTEMI, STEMI | Aumento de marcadores cardíacos com pelo menos um destes critérios: dor no peito; desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; sinais de isquemia no ECG; ICP; achados patológicos de IAM | 160/ 59 ± 10 (não desenvolveram eventos cardiovasculares) 61 ± 10 (desenvolveram eventos cardiovasculares) | 12 meses / Morte cardiovascular, infarto não fatal, angina recorrente | Ensaio imunoenzimático | Sim | TFG = 80 ± 31 (com eventos cardíacos) TFG = 92 ± 35 (sem eventos cardíacos) p = 0,03 |
| García Acuña et al., 2009 ²⁸ | NSTEMI, STEMI | Pelo menos dois destes critérios: dor no peito; sinus de isquemia no ECG; aumento de marcadores cardíacos | 203/ 59,21 ± 12,26 (cistatina C ≤ 0,95 mg/L) 72,49 ± 10,69 (cistatina C > 0,95 mg/L) | Aproximadamente 6 meses / Falência cardíaca, infarto não fatal, morte cardiovascular | Imunonefelometria | Não | Pacientes com níveis de cistatina C > 0,95 mg/L apresentaram uma maior frequência de TFG < 60 e uma menor frequência de TFG > 90 em comparação com pacientes com níveis de cistatina C ≤ 0,95 mg/L p = 0,001 |
| Windhausen et al., 2009 ⁵ | NSTEMI | Dor no peito com intensidade crescente ou em repouso, níveis elevados de troponina cardíaca e um destes critérios: sinus de isquemia no ECG; DAC documentada | 1128/ 57 ± 10 (1° tercil) 62 ± 10 (2° tercil) 67 ± 9 (3° tercil) | 3 anos (infarto) e 4 anos (morte) / Morte por qualquer causa, infarto não fatal | Imunonefelometria | Não | TFG = 102 (87-118) (1° tercil) TFG = 87 (75-103) (2° tercil) TFG = 68 (56-82) (3° tercil) p < 0,001 |

AI: Angina instável; AVE: Acidente vascular encefálico; CK-MB: Isoenzima MB da creatino quinase; DAC: Doença arterial coronariana; ECG: Eletrocardiograma; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; NI: Não informado; NSTEMI: Infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST; ICP: Intervenção coronária percutânea; STEMI: Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; TFG: Taxa de filtração glomerular.

cardiovasculares, e em 17,6% (n = 3) para morte cardiovascular ou morte por qualquer causa.

Dentre os estudos avaliados, 35,3% (n = 6) ainda compararam a proporção de pacientes que possuem níveis elevados de cistatina C que desenvolveram ou não os desfechos, sendo que esta proporção foi significativamente maior para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares em 11,8% (n = 2), para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou morte por qualquer causa em 11,8% (n = 2) dos estudos e para o surgimento de eventos cardiovasculares ou morte cardiovascular em um estudo (5,9%). Apenas um estudo (5,9%) não encontrou uma diferença

estatisticamente significativa entre a proporção de pacientes com níveis maiores de cistatina C que desenvolveram eventos cardiovasculares ou morte cardiovascular em comparação com a proporção de pacientes com níveis menores de cistatina C que desenvolveram estes desfechos.

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão é mostrado na Tabela 3, sendo que a descrição detalhada dos critérios utilizados para a distribuição das estrelas é apresentada na legenda. Quatro estudos (23,5%) apresentam boa qualidade metodológica e 13 estudos (76,5%) possuem excelente qualidade metodológica.

Tabela 2 - Classificação dos pacientes, variáveis incluídas na análise multivariada e resultados dos estudos selecionados

| Autor/Ano | Classificação dos pacientes de acordo com os níveis de cistatina C | Variáveis incluídas na análise multivariada | Resultado |
|--|--|--|--|
| Estudos incluídos na revisão sistemática e na meta-análise | | | |
| Tonkin et al., 2015 ¹⁵ | 1° quartil (< 0,72 mg/L) 2° quartil (0,72-0,81 mg/L) 3° quartil (0,81-0,93 mg/L) 4° quartil (> 0,93 mg/L) | Idade; sexo; DM; tabagismo atual; colesterol total; colesterol HDL; triglicérides; glicemia de jejum; tipo de síndrome coronariana aguda; hospitalização por angina instável; história de revascularização coronária; pressão arterial sistólica; história de hipertensão; fibrilação atrial; TFG; IMC; grau de dispneia; grau de angina; contagem de leucócitos; doença arterial periférica; uso de aspirina; AVE anterior. | Risco de eventos cardiovasculares ou morte cardiovascular: Análise univariada: 2° quartil x 1° quartil: OR = 1,30 (1,07-1,59) 3° quartil x 1° quartil: OR = 1,33 (1,08-1,63) 4° quartil x 1° quartil: OR = 1,75 (1,41-2,18), p < 0,001 Análise multivariada: 2° quartil x 1° quartil: OR = 1,27 (1,05-1,54) 3° quartil x 1° quartil: OR = 1,31 (1,08-1,58) 4° quartil x 1° quartil: OR = 1,64 (1,36-1,99), p < 0,001 |
| | | | Akerblom et al., 2012 ¹⁶ |
| Estudos incluídos apenas na revisão sistemática | | | |
| Tang et al., 2015 ¹⁷ | Cistatina C < mediana (< 1,36 mg/L) Cistatina C ≥ mediana (≥ 1,36 mg/L) | Angiografia sem refluxo; resolução do segmento ST < 30%; IMR > 33,7 U pós-PCI; cistatina C sérica ≥ mediana; pico CK-MB; FEVE de linha de base; remodelação ventricular esquerda. | Proporção de pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares ou morte cardiovascular: 18,5% (cistatina C ≥ mediana) x 13,0% (cistatina C < mediana), p = 0,43 Proporção de pacientes que desenvolveram ICC: 18,5% (cistatina C ≥ mediana) x 5,6% (cistatina C < mediana), p = 0,022 Risco de desenvolvimento de ICC: Análise univariada: cistatina C ≥ mediana x cistatina C < mediana: OR = 4,54 (3,51 - 7,82), p < 0,001 Análise multivariada: cistatina C ≥ mediana x cistatina C < mediana: OR = 3,85 (2,82 - 5,96), p = 0,005 |

| | | | |
|---|---|---|--|
| Fu et al., 2013 ¹⁸ | <p>1° quartil (< 1,23 mg/L) 2° quartil (1,23-1,43 mg/L) 3° quartil (1,44-1,82 mg/L) 4° quartil (1,83-5,12 mg/L)</p> | NA | <p>Risco de morte por qualquer causa: Análise univariada: 2° quartil x 1° quartil: OR = 1,31 (1,23-1,43) 3° quartil x 1° quartil: OR = 1,59 (1,44-1,82) 4° quartil x 1° quartil: OR = 2,23 (1,83-5,12) p = 0,0001</p> |
| Akgul et al., 2013 ¹⁹ | <p>1° e 2° tercil (≤ 1,12 mg/L) 3° tercil (> 1,12 mg/L)</p> | <p>Idade; sexo feminino; DM; hipertensão; tabagismo atual; classificação de Killip > 1; anemia na admissão; IR; lesão em três vasos cardíacos; ICP sem êxito; FEVE < 40%; uso de tirofibana; creatinina sérica > 1,5 mg/dL</p> | <p>Proporção de pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares: 21,4% (3° tercil) x 8,5% (1° e 2° tercil), p < 0,001</p> <p>Risco de morte cardiovascular: Análise univariada: 3° tercil x 1° e 2° tercis: OR = 5,9 (2,6-13,3), p < 0,001</p> <p>Análise multivariada: 3° tercil x 1° e 2° tercis: OR = 4,66 (1,3-16,6), p = 0,017</p> |
| Widera et al., 2013 ²⁰ | Não foi realizada classificação | NA | <p>Risco de evento cardiovascular ou morte por qualquer causa: Análise univariada: Log (cistatina C): OR = 1,9 (1,6-2,3)</p> |
| Manzano -Fernández et al., 2012 ²¹ | <p>1° quartil (< 0,79 mg/L) 2° quartil (0,79-0,91 mg/L) 3° quartil (0,92-1,13 mg/L) 4° quartil (1,14-2,55 mg/L)</p> | <p>PBT; cistatina C sérica; creatinina sérica; TFG; hemoglobina, síndrome coronariana aguda anterior sem elevação do segmento ST; escore de risco GRACE</p> | <p>Risco de morte por qualquer causa: Análise univariada: 2° quartil x 1° quartil: OR = 1,89 (0,35-10,3) 3° quartil x 1° quartil: OR = 2,41 (0,47-12,4) 4° quartil x 1° quartil: OR = 7,87 (1,78-34,9) p = 0,004</p> <p>Análise multivariada: 2° quartil x 1° quartil: OR = 1,85 (0,34-10,1) 3° quartil x 1° quartil: OR = 1,98 (0,38-10,4) 4° quartil x 1° quartil: OR = 6,32 (1,40-28,6) p = 0,014</p> <p>Proporção de morte por qualquer causa: 18% (3° tercil) x 10% (2° tercil) x 4% (1° tercil), p < 0,012</p> |
| Ristiniemi et al., 2012 ²² | <p>1° tercil (< 0,96 mg/L) 2° tercil (0,96-1,21mg/L) 3° tercil (> 1,21 mg/L)</p> | <p>Idade > 65 anos; IMC (mediana > 27,1 kg/m²); sexo; ICC; hipertensão; IM prévio; tabagismo atual; DM; história familiar de DCV</p> | <p>Proporção de eventos cardiovasculares: 35% (3° tercil) x 20% (2° tercil) x 12% (1° tercil), p < 0,0012 (3° tercil x 1° tercil)</p> <p>Risco de morte por qualquer causa: Análise univariada: 3° tercil x 1° tercil: OR = 2,19 (1,27-3,77), p = 0,0046</p> <p>Análise multivariada: 3° tercil x 1° tercil: OR = 2,19 (1,28-3,78), p = 0,0046</p> <p>Risco de eventos cardiovasculares: Análise univariada: 3° tercil x 1° tercil: OR= 1,86 (1,31-2,65), p = 0,0005</p> <p>Análise multivariada: 3° tercil x 1° tercil: OR= 1,75 (1,22-2,51), p = 0,0024</p> |

Cont. Tabela 2 - Classificação dos pacientes, variáveis incluídas na análise multivariada e resultados dos estudos selecionados

| Autor/Ano | Classificação dos pacientes de acordo com os níveis de cistatina C | Variáveis incluídas na análise multivariada | Resultado |
|------------------------------------|--|--|---|
| Silva et al., 2012 ²³ | 1°, 2° e 3° quartis (< 0,84 mg/L) 4° quartil (≥ 0,84 mg/L) | Cistatina C sérica ≥ 0,84 mg/L; creatinina ≥ 1,10 mg/dL; TFG ≤ 71,1 mL/min/1,73 m ² ; ureia ≥ 52,25 mg/dL; ácido úrico ≥ 6,3 mg/dL; NT-proBNP ≥ 688,5 pg/mL; FE ≤ 40%. | Risco de morte por qualquer causa: Análise univariada: 4° quartil x 1° quartil: OR = 8,5 (1,71-42,15), p = 0,009 Risco de morte por qualquer causa ou reinfarto: Análise univariada: 4° quartil x 1° quartil: OR = 3,40 (1,23-9,39), p = 0,018 Análise multivariada: 4° quartil x 1° quartil: OR = 3,89 (1,23-12,31), p = 0,021 |
| Sun et al., 2012 ²⁴ | 1° quartil (< 1,02 mg/L) 2° quartil (1,02-1,16 mg/L) 3° quartil (1,17-1,34 mg/L) 4° quartil (≥ 1,35 mg/L) | Idade; sexo; DM; hipertensão; creatinina sérica; TFG; FEVE; troponina sérica; número de artérias envolvidas; stents implantados. | Proporção de pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares ou morte por qualquer causa: 29,68% (4° quartil); 15,29% (3° quartil); 9,10% (2° quartil); 4,67% (1° quartil), p < 0,001 Risco de eventos cardiovasculares ou morte por qualquer causa: Análise multivariada: 3° quartil x 1° quartil: OR = 3,930 (1,306-11,829), p = 0,015 4° quartil x 1° quartil: OR = 6,380 (2,171-18,751), p = 0,001 |
| Kaski et al., 2010 ²⁵ | Não foi realizada classificação | ICC; DCV prévia; escore de risco TIMI | Risco de eventos cardiovasculares ou morte por qualquer causa: Análise multivariada: OR = 2,15 (0,93-4,92) |
| Taglieri et al., 2010 ⁶ | 1° quartil (< 0,81 mg/L) 2° quartil (0,81-0,92 mg/L) 3° quartil (0,93-1,10 mg/L) 4° quartil (≥ 1,11 mg/L) | Idade; sexo; frequência cardíaca; IMC; hipertensão arterial; hipercolesterolemia; tratamento com estatina; colesterol HDL; hemoglobina; DM; tabagismo; revascularização do miocárdio; AVE anterior; escore de risco TIMI; níveis de troponina; ICC intra-hospitalar; PCR; ICP; administração de clopidogrel; níveis de creatinina na admissão; TFG; cistatina C sérica. | Proporção pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares ou morte cardiovascular: 50% (4° quartil); 44% (3° quartil); 37% (2° quartil); 26% (1° quartil), p < 0,044 Risco de eventos cardiovasculares: Análise univariada: 3° quartil x 1° quartil: OR = 1,73 (1,08-2,81), p = 0,027 4° quartil x 1° quartil: OR = 1,88 (1,17-3,02), p = 0,009 Análise multivariada: 3° e 4° quartis x 1° quartil: OR = 1,66 (1,07-2,57), p = 0,025 |
| Derzhko et al., 2009 ²⁶ | Não foi realizada classificação | Idade; sexo; IMC; coexistência de DM e hipertensão; colesterol LDL; colesterol HDL; presença de doença multivascular; artéria descendente anterior esquerda infartada; insuficiência mitral; tempo de reperfusão; uso de IECA, uso de β-bloqueador e estatina, níveis de base dos biomarcadores PCR, cistatina C, NT-proBNP e troponina | Risco de eventos cardiovasculares ou morte por qualquer causa: Análise multivariada: OR = 2,98 (1,21-7,40), p = 0,008 |

| | | | |
|---|--|---|---|
| Ichimoto et al., 2009 ⁷ | Cistatina C \geq 0,96 mg/L Cistatina C < 0,96 mg/L | Classe Killip \geq 2; tempo desde a apresentação ao hospital até angioplastia; cistatina C \geq 0,96 mg/L; IM prévio; elevação de creatinina; idade | Risco de eventos cardiovasculares ou morte por qualquer causa: Análise multivariada: Cistatina C \geq 0,96 mg/L: OR = 2,17 (1,07-6,98), p = 0,04 |
| Kilic et al., 2009 ²⁷ | Pacientes com níveis de cistatina C > 1051 ng/mL que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não Pacientes com níveis de cistatina C > 1051 ng/mL que não desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não | Sexo feminino; hipertensão anterior; DM anterior; tabagismo; uso anterior de IECA; uso anterior de diurético; FE; clearance da creatinina; glicemia de jejum; log de cistatina C; log de BNP | Proporção de pacientes com níveis de cistatina C > 1051 ng/mL que desenvolveram ou não eventos cardiovasculares fatais e não fatais: 67% x 30% (desenvolveram eventos cardiovasculares X não desenvolveram eventos cardiovasculares), p < 0,001 Risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais Análise univariada: Log (Cistatina C): RR = 9,25 (3,94-21,6), p = < 0,001 Análise multivariada: Log (Cistatina C): RR = 9,43 (4-21,8), p = < 0,001 |
| García Acuña et al., 2009 ²⁸ | Cistatina C > 0,95 mg/L Cistatina C \leq 0,95 mg/L | Idade; FE; cistatina C sérica; usPCR; TFG | Risco de eventos cardiovasculares ou morte cardiovascular: Análise multivariada: RR = 1,91 (1,03-3,53), p = 0,03 |
| Windhausen et al., 2009 ⁵ | 1° tercil (< 0,86 mg/L) 2° tercil (0,86-1,01 mg/L) 3° tercil (> 1,01 mg/L) | Idade > 65 anos; sexo; hipertensão; DM; tabagismo; hipercolesterolemia; história familiar de DAC; história de IM; ICP ou revascularização do miocárdio; uso de aspirina; uso de β -bloqueador; uso de IECA antes da randomização; NT-proBNP \geq 1170 ng/L em homens e \geq 2150 ng/L em mulheres; PCR \geq 10 mg/L; troponina cardíaca \geq 0,3 μ g/L; desvio no segmento ST \geq 0,1 mV no ECG de admissão. | Risco de morte por qualquer causa: Análise univariada: 2° tercil x 1° tercil: OR = 1,81 (0,89-3,67) 3° tercil x 1° tercil: OR = 4,07 (2,16-7,66), p < 0,001 Análise multivariada: 2° tercil x 1° tercil: OR = 1,41 (0,68-2,94) 3° tercil x 1° tercil: OR = 2,04 (1,02-4,10), p = 0,004 Risco de evento cardiovascular: Análise univariada: 2° tercil x 1° tercil: OR = 1,26 (0,67-2,35) 3° tercil x 1° tercil: OR = 2,06 (1,17-3,63), p = 0,01 Análise multivariada: 2° tercil x 1° tercil: OR = 1,32 (0,70-2,50) 3° tercil x 1° tercil: OR = 1,95 (1,05-3,63), p = 0,04 |

AVE: Acidente vascular encefálico; BNP: Peptídeo natriurético tipo B; CK-MB: Isoenzima MB da creatino quinase; DAC: Doença arterial coronariana; DCV: Doença cardiovascular; DM: Diabetes mellitus; DRC: Doença renal crônica; ECG: Eletrocardiograma; FE: Fração de ejeção; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HDL: Lipoproteínas de alta densidade; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; ICP: Intervenção coronária percutânea; IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina; IM - Infarto do Miocárdio; IMC: Índice de massa corporal; IMR: Índice de resistência microcirculatória; IR: Insuficiência renal; LDL: Lipoproteínas de baixa densidade; NA: Não se aplica; NT-proBNP: N-terminal pro-peptídeo natriurético tipo B; BTP: beta-trace protein; PCR: Proteína C reativa; TFG: Taxa de filtração glomerular; usPCR: Proteína C reativa ultra-sensível.

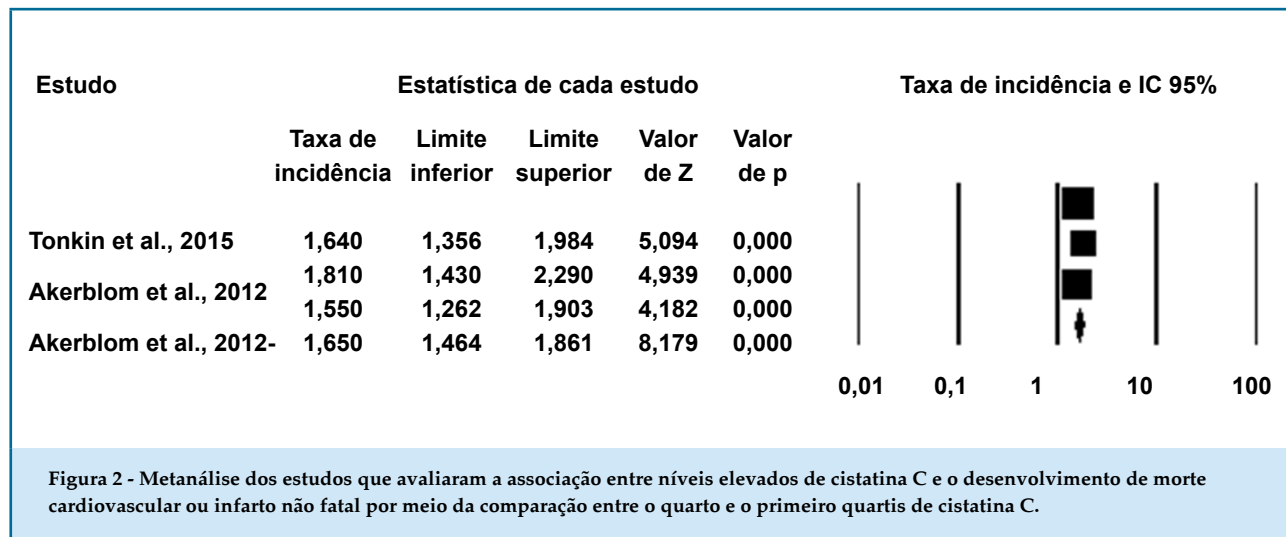
Apenas 5 estudos compararam o quarto quartil de cistatina C com o primeiro quartil e realizaram análise multivariada, na qual foram incluídas, dentre outras variáveis, a TFG ou a creatinina sérica. Dentre estes, apenas 2 avaliaram desfechos semelhantes (morte cardiovascular e infarto do miocárdio não fatal) e, portanto, foram incluídos na metanálise, cujo resultado é apresentado na Figura 2. A análise de heterogeneidade

dos estudos indicou que os mesmos são heterogêneos (I² < 0,001 e p = 0,621) e, portanto, o *odds ratio* foi calculado utilizando o modelo de efeito randômico. O resultado da metanálise [OR = 1,65 (1,464 – 1,861), p < 0,001] indica uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de desenvolvimento de morte cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal nos pacientes com SCAs.

Tabela 3 - Avaliação da qualidade dos estudos, segundo Newcastle-Ottawa Scale

| Autor/Ano | Seleção | | | Comparabilidade | | Desfechos | | | Total de pontos |
|--|---------|---|---|-----------------|----|-----------|---|---|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
| Tonkin et al., 2015 ¹⁵ | * | * | * | - | ** | * | * | * | 8 |
| Akerblom et al., 2012 ¹⁶ | * | * | * | - | ** | * | * | * | 8 |
| Tang et al., 2015 ¹⁷ | * | * | * | - | * | * | * | * | 7 |
| Fu et al., 2013 ¹⁸ | * | * | - | - | - | * | * | * | 5 |
| Akgul et al., 2013 ¹⁹ | * | * | * | - | ** | * | - | * | 7 |
| Widera et al., 2013 ²⁰ | * | - | * | - | - | * | * | * | 5 |
| Manzano-Fernández et al., 2012 ²¹ | * | * | * | - | ** | * | * | * | 8 |
| Ristiniemi et al., 2012 ²² | * | * | * | - | * | * | * | * | 7 |
| Silva et al., 2012 ²³ | * | * | * | - | ** | * | * | * | 8 |
| Sun et al., 2012 ²⁴ | * | * | * | - | ** | * | * | * | 8 |
| Kaski et al., 2010 ²⁵ | * | - | * | - | * | * | * | * | 6 |
| Taglieri et al., 2010 ⁶ | * | * | * | - | ** | * | * | * | 8 |
| Derzhko et al., 2009 ²⁶ | * | - | * | - | * | * | * | * | 6 |
| Ichimoto et al., 2009 ⁷ | * | * | * | - | ** | * | * | * | 8 |
| Kilic et al., 2009 ²⁷ | * | * | * | - | ** | * | * | * | 8 |
| García Acuña et al., 2009 ²⁸ | * | * | * | - | ** | * | * | * | 8 |
| Windhausen et al., 2009 ⁵ | * | * | * | - | * | * | * | * | 7 |

1-Representatividade da coorte exposta: todos estudos receberam uma estrela, pois a coorte exposta foi um pouco representativa da média na comunidade;
 2- Seleção da coorte não exposta: nos estudos que receberam uma estrela, a coorte não exposta foi obtida na mesma comunidade da coorte exposta e nos estudos que não receberam estrela, não foi realizada uma comparação entre pacientes expostos a níveis elevados de cistatina C e aqueles não expostos;
 3- Determinação da exposição: os estudos que dosaram e informaram o método utilizado para dosagem de cistatina C receberam uma estrela e aqueles que dosaram mas não informaram o método utilizado não receberam estrela; 4- Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo: nenhum estudo recebeu estrela, pois os pacientes apresentavam um dos desfechos avaliados (síndrome coronariana aguda) no início do estudo;
 5- Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise: os estudos que realizaram análise multivariada, a qual incluiu a TFG ou creatinina sérica, dentre outras variáveis, receberam duas estrelas, aqueles estudos que realizaram análise multivariada, a qual incluiu outras variáveis que não a TFG ou creatinina sérica, receberam uma estrela e os estudos que não realizaram análise multivariada não receberam estrela; 6- Determinação do desfecho: todos os estudos receberam uma estrela, pois a avaliação do desfecho foi realizada pelos médicos de modo independente; 7- Período de acompanhamento suficiente para ocorrência do(s) desfecho(s): os estudos em que os pacientes foram acompanhados por pelo menos seis meses receberam uma estrela e os estudos em que os pacientes foram acompanhados por menos de seis meses não receberam estrela; 8- Adequação do período de acompanhamento da coorte: os estudos em que pelo menos 90% dos pacientes foram acompanhados até o final ou que não comentaram se houve perda significativa de pacientes durante o acompanhamento receberam uma estrela.



Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com SCA por meio de uma revisão sistemática e metanálise. Todos os estudos incluídos na revisão sistemática encontraram uma associação significativa entre maiores níveis de cistatina C e os desfechos avaliados quando foi empregado o *odds ratio* ou risco relativo na análise estatística e o resultado da metanálise confirmou esta associação. Alguns estudos ainda compararam a proporção de pacientes com níveis maiores de cistatina C que desenvolveram ou não os desfechos, sendo que apenas um estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa. Portanto, os resultados apresentados pelos estudos incluídos na revisão sistemática e na meta-análise indicam que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com SCA.

O mecanismo responsável por esta associação ainda não foi completamente elucidado. Contudo, um possível mecanismo baseia-se no fato de que a cistatina C consiste em um marcador mais sensível da disfunção renal capaz de detectar pequenas reduções na TFG,⁴ possibilitando identificar um estado pré-clínico de disfunção renal, o qual não pode ser detectado pela creatinina sérica ou pela TFG baseada na creatinina.²⁹ Alguns estudos têm demonstrado que a presença de insuficiência renal leve ou moderada consiste em um fator de risco importante para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e

mortalidade.³⁰⁻³² Sendo assim, sugere-se que pacientes com níveis elevados de cistatina C poderiam apresentar uma disfunção renal leve, a qual poderia contribuir para um maior risco de eventos cardiovasculares e pior prognóstico.

Outro possível mecanismo está relacionado à inflamação associada ao processo aterogênico, já que alguns estudos têm sugerido que níveis elevados de cistatina C estão associados com a inflamação e a aterosclerose.³² As citocinas inflamatórias juntamente com a aterosclerose estimulam a produção de catepsinas lisossomais,³² tais como a catepsina S, que parecem contribuir para a degradação da placa aterosclerótica.³³ A cistatina C é um inibidor de catepsinas,³² sendo assim, o aumento de suas concentrações pode estar associado à inibição destas catepsinas envolvidas na ruptura da placa aterosclerótica, contribuindo para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

Apesar de todos os estudos incluídos na revisão sistemática apresentarem boa ou excelente qualidade metodológica, a qual foi avaliada utilizando o questionário NOS13 para estudos de coorte, os mesmos apresentam algumas limitações. Apenas 2 estudos (11,8%) incluíram apenas pacientes com função renal normal em suas pesquisas. Entretanto, a maior parte dos estudos [88,2% (n = 15)], realizou análise multivariada, sendo que mais da metade [58,8% (n = 10)] incluíram a TFG ou a creatinina sérica nesta análise, o que fornece uma maior credibilidade ao resultado encontrado. Após o ajuste para estes e outros fatores de risco, foi encontrada uma associação significativa entre os níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e mortalidade, demonstrando

que esta associação é independente da função renal do paciente. Contudo, 7 estudos não incluíram a TFG ou creatinina sérica na análise multivariada ou não fizeram esta análise, o que pode influenciar no resultado encontrado, pois nesses casos, o pior prognóstico do paciente pode ser decorrente da disfunção renal e não da elevação da cistatina C, já que vários estudos demonstraram que a disfunção renal está associada a eventos cardiovasculares e mortalidade.

Na metanálise, foram incluídos apenas estudos que realizaram análise multivariada, e que incluíram a TFG ou a creatinina sérica nesta análise. Observou-se que a associação entre níveis elevados de cistatina C e o risco de desenvolvimento de morte cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal é independente da função renal do paciente.

Ao se analisar os estudos que classificaram os pacientes de acordo com os tercís ou quartis de cistatina C, é possível observar que os pacientes que apresentavam maiores níveis de cistatina C também tinham uma faixa etária mais avançada, o que é decorrente de um declínio gradual e fisiológico na TFG que ocorre com o avançar da idade.³⁴ Entretanto, 58,8% (n = 10) dos estudos incluíram a idade na análise multivariada, inclusive os dois estudos incluídos na metanálise, indicando que a associação entre níveis elevados de cistatina C e o pior prognóstico cardiovascular é independente da idade.

Todos os estudos avaliaram a função renal dos pacientes, sendo que a maioria [82,4% (n = 14)] (inclusive os dois estudos incluídos na meta-análise), utilizou a TFG, a qual consiste em um melhor marcador para avaliação da função renal do que a dosagem da creatinina sérica.³⁵ A creatinina sérica não é específica para avaliação da função renal, pois fatores tais como massa muscular, idade, sexo, dentre outros, podem interferir nos seus níveis.³² Além disso, o aumento da creatinina sérica só ocorre quando há uma diminuição acima de 50% na ultrafiltração glomerular, de modo que ela não é considerada um marcador sensível para avaliação da função renal.³⁶ A determinação da TFG por meio do cálculo da depuração da creatinina ou por equações baseadas na creatinina sérica podem reduzir ou eliminar essas limitações.³⁶ As equações mais empregadas para estimar a TFG são as de Cockcroft e Gault, MDRD e CKD-EPI, que utilizam variáveis clínicas e demográficas conhecidas que substituem fatores fisiológicos que afetam a concentração sérica da creatinina.³⁷

Nos estudos que classificaram os pacientes de acordo com os níveis de cistatina C, houve uma heterogeneidade

na forma de classificação. Uma boa parte dos estudos (58,8%) classificou os pacientes em quartis ou tercís, o que pode influenciar nos resultados encontrados. É mais fácil obter uma relação entre níveis elevados de cistatina C com o pior prognóstico quando se compara pacientes do quarto quartil ou do terceiro tercil (que possuem níveis mais elevados de cistatina C) com os pacientes do primeiro quartil ou tercil (cujos níveis de cistatina C são reduzidos), do que quando se compara pacientes com níveis de cistatina C acima e abaixo do valor de referência ou da mediana. No entanto, a classificação dos níveis de cistatina C em quartis ou tercís apresenta maior valor clínico, já que auxilia na determinação de pontos de corte acima dos quais o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade é significativamente maior. Portanto, apenas estudos que classificaram os pacientes de acordo com os quartis de cistatina C e que compararam o maior quartil com o menor foram incluídos na metanálise.

Dentre os métodos de dosagem laboratorial da cistatina C, a imunonefelometria e a imunoturbidimetria são os mais utilizados,³⁸ o que foi observado nesta revisão sistemática, já que 84,2% (n = 14) dos estudos incluídos utilizaram estes métodos de dosagem da cistatina C e apenas 3 estudos utilizaram outros métodos ou não informaram o método utilizado. A imunonefelometria e a imunoturbidimetria consistem nos métodos de escolha para dosagem da cistatina C nos fluidos biológicos, pois apresentam uma maior precisão, conveniência, automação, além de serem métodos simples e rápidos para a rotina diária.³⁸ Tem sido sugerido ainda que a imunonefelometria consiste no método de melhor escolha para dosagem da cistatina C por apresentar uma maior sensibilidade em relação ao método turbidimétrico, já que é capaz de detectar imunoagregados menores, e também por monitorar um aumento na intensidade da luz contra um sinal de fundo baixo, o que fornece a este método uma vantagem teórica.³⁸ A falta de padronização nos métodos de dosagem utilizados pode interferir nos resultados encontrados por diferentes estudos, porém como a maioria dos estudos utilizaram a imunonefelometria e a imunoturbidimetria, pode-se sugerir uma alta confiabilidade nos resultados obtidos. Além disso, todos os estudos incluídos na metanálise empregaram estes métodos para a dosagem da cistatina C.

O tipo de SCA que predominou nos estudos foi IAMSST seguido por IAMCST e AI. O IAMCST é um evento cardiovascular mais crítico que o IAMSST e a angina instável, pois neste primeiro ocorre obstrução coronariana total.³⁹ Um diagnóstico bem feito do IAM deve

levar em consideração todos os critérios recomendados, os quais consistem em elevação de marcadores de necrose miocárdica, de preferência a troponina ou CK-MB massa, associada a no mínimo um dos seguintes parâmetros: sintomas sugestivos de isquemia (dor no peito); surgimento de ondas Q patológicas no ECG; alterações significativas no segmento ST ou inversão da onda T, novo bloqueio de ramo esquerdo; perda de miocárdio viável ou alteração segmentar de contratilidade ventricular evidenciadas em exame de imagem; e identificação de trombo intracoronariano por angiografia. A AI é diagnosticada por meio dos mesmos critérios, com exceção dos marcadores de necrose miocárdica, os quais não se encontram elevados.¹⁴ Alguns estudos (23,5%) não informaram os critérios utilizados, não sendo possível saber se estes seguiram os critérios padronizados, e 7 estudos (41,2%) não utilizaram estes critérios, o que pode resultar em um diagnóstico incorreto da SCA, e variação nos grupos de pacientes incluídos nestes estudos.

Um estudo realizado em 2009 demonstrou que IAMCST está associado a um maior risco de mortalidade em curto prazo, enquanto que IAMSST está associado a um maior risco de mortalidade a longo prazo.⁴⁰ Todos os estudos avaliaram o desfecho mortalidade, seja separadamente ou em conjunto com o desfecho eventos cardiovasculares, sendo necessário um maior tempo de acompanhamento dos pacientes para avaliação do primeiro desfecho. Dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, apenas um (5,9%) acompanhou os pacientes por menos de seis meses, contudo, mesmo com o curto período de acompanhamento, houve uma associação significativa entre níveis maiores de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular. Ambos os estudos incluídos na metanálise acompanharam os pacientes por um período maior do que 12 meses.

Um total de 4 estudos (23,5%) apresentaram um tamanho amostral acima de 1.000, o que aumenta o poder estatístico, e apesar de 5 estudos (29,4%) apresentarem um tamanho amostral menor do que 200, estes também encontraram uma associação significativa entre a cistatina C e os desfechos avaliados. O único estudo que não encontrou diferença significativa entre a proporção de pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares ou morte cardiovascular e aqueles que não desenvolveram estes desfechos, encontrou associação significativa entre a proporção de pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva e aqueles que não desenvolveram. O tamanho amostral deste estudo foi menor que 200,

os pacientes foram acompanhados por 6 meses e foram classificados de acordo com a mediana da cistatina C, o que pode ter contribuído para o resultado obtido para os eventos cardiovasculares e a mortalidade cardiovascular.

Apesar desta revisão sistemática e metanálise ter demonstrado que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e um pior prognóstico da SCA, algumas limitações devem ser consideradas, tais como a restrição à busca de artigos nos bancos de dados Medline via PubMed, *Web of Science* e Scielo; a inclusão apenas de artigos redigidos em inglês, português e espanhol; e a inclusão de um pequeno número de artigos na meta-análise, em decorrência da grande variabilidade nas análises realizadas em cada um dos estudos.

Conclusão

Apesar das limitações de cada estudo incluído nesta revisão sistemática, estes demonstram, por meio de uma avaliação prospectiva, que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes com SCAs. A metanálise confirmou esta associação e ainda indicou que a mesma independe da função renal avaliada por meio da creatinina sérica ou da TFG. Portanto, a cistatina C consiste em um marcador útil para avaliação do prognóstico das SCAs, podendo ser utilizado em conjunto com os marcadores atualmente disponíveis.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Martucheli KFC, Domingueti CP. Obtenção de dados: Martucheli KFC, Domingueti CP. Análise e interpretação dos dados: Martucheli KFC, Domingueti CP. Análise estatística: Martucheli KFC, Domingueti CP. Redação do manuscrito: Martucheli KFC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Domingueti CP. Supervisão / como investigador principal: Domingueti CP.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb AL. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005 Jan;38(1):1-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.09.025.
- Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002;48(5):699-707. PMID: 11978596.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):221-6. doi: 10.1053/ajkd.2002.34487.
- Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):29-34. doi: 10.1053/ajkd.2000.8237.
- Windhausen F, Hirsch A, Fischer J, van der Zee PM, Sanders GT, van Straalen JP, et al; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Cystatin C for enhancement of risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with an increased troponin T. *Clin Chem.* 2009;55(6):1118-25. doi: 10.1373/clinchem.2008.119669.
- Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Robles NR, et al; SIESTA Investigators. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):300-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.022.
- Ichimoto E, Jo K, Kobayashi Y, Inoue T, Nakamura Y, Kuroda N, et al. Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-Elevation myocardial infarction. *Circ J.* 2009;73(9):1669-73. doi: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-0943
- Ferraro S, Marano G, Biganzoli EM, Boracchi P, Bongo AS. Prognostic value of cystatin C in acute coronary syndromes: enhancer of atherosclerosis and promising therapeutic target. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(9):1397-404. doi: 10.1515/CCLM.2011.607.
- Bi M, Huang Z, Li P, Cheng C, Huang Y, Chen W. The association between elevated cystatin C levels with myocardial infarction: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):20540-7. PMID: 26884971.
- Lee M, Saver JL, Huang WH, Chow J, Chang KH, Ovbiagele B. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(6):675-83. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957696.
- Li R, Hao P, Chen Y, Zhang Y. Association of cystatin C level and cardiovascular prognosis for patients with preexisting coronary heart disease: a meta-analysis. *Chin Sci Bull.* 2014;59(5-6):539-45.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. Canada: University of Ottawa, Department of Epidemiology and Community Medicine. 2017 [Access in 2017 21 Feb]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (II edition, 2007) 2013-2014 update]. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(3 Suppl 1):1-61. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20145001>.
- Tonkin AM, Blankenberg S, Kirby A, Zeller T, Colquhoun DM, Funke-Kaiser A, et al; LIPID study investigators. Biomarkers in stable coronary heart disease, their modulation and cardiovascular risk: The LIPID biomarker study. *Int J Cardiol.* 2015 Dec 15;201:499-507. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.080.
- Akerblom Å, Wallentin L, Siegbahn A, Becker RC, Budaj A, Buck K, et al. Cystatin C and estimated glomerular filtration rate as predictors for adverse outcome in patients with ST-elevation and non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes study. *Clin Chem.* 2012;58(1):190-9. doi: 10.1373/clinchem.2011.171520.
- Tang L, Fang ZF, Zhou SH, Tai S, Ahmed S, Huang F, et al. Association of serum Cystatin C levels with myocardial perfusion and cardiac functional recovery in patients with anterior wall ST elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Heart Vessels.* 2015;31(9):1456-66. doi: 10.1007/s00380-015-0764-z.
- Fu Z, Xue H, Guo J, Chen L, Dong W, Gai L, et al. Long-term prognostic impact of Cystatin C on acute coronary syndrome octogenarians with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Nov 1;12:157. doi: 10.1186/1475-2840-12-157.
- Akgul O, Uyarel H, Ergelen M, Pusuroglu H, Gul M, Turen S, et al. Predictive value of elevated cystatin C in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *J Crit Care.* 2013;28(5):882.e13-20. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.03.004.
- Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt J, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2013;59(10):1497-505. doi: 10.1373/clinchem.2013.206185.
- Manzano-Fernández S, López-Cuenca Á, Januzzi JL, Parra-Pallares S, Mateo-Martínez A, Sánchez-Martínez M, et al. Usefulness of β-trace protein and cystatin c for the prediction of mortality in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2012;110(9):1240-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.06.027.
- Ristiniemi N, Lund J, Tertti R, Christensson A, Ilva T, Porela P, et al. Cystatin C as a predictor of all-cause mortality and myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Biochem.* 2012;45(7-8):535-40. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.012.
- Silva D, Cortez-Dias N, Jorge C, Marques JS, Carrilho-Ferreira P, Magalhães A, et al. Cystatin C as prognostic biomarker in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1431-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.356.
- Sun TW, Xu QY, Yao HM, Zhang XJ, Wu Q, Zhang JY, et al. The predictive value of plasma Cystatin C for acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Heart Lung.* 2012;41(5):456-62. doi: 10.1016/j.hrtlng.2012.04.007.
- Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Consuegra-Sánchez L, Fernández JM, García-Moll X, Mostaza JM, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome—results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis.* 2010;212(2):636-43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.026.

26. Derzhko R, Plaksej R, Przewlocka-Kosmala M, Kosmala W. Prediction of left ventricular dysfunction progression in patients with a first ST-elevation myocardial infarction--contribution of cystatin C assessment. *Coron Artery Dis.* 2009;20(7):453-61.
27. Kilic T, Oner G, Ural E, Yumuk Z, Sahin T, Bildirici U, et al. Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):552-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.015.
28. García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shmagian L, Peña-Gil C, Vidal Pérez R, López-Lago AM, et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(5):510-9. doi: 10.1016/S1885-5857(09)71833-X.
29. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):237-46. doi: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00003.
30. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):629-36. doi: 10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007.
31. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(3):745-53. PMID: 11856780.
32. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem.* 2009;55(11):1932-43. doi: 10.1373/clinchem.2009.128397.
33. Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1998;102(3):576-83. doi: 10.1172/JCI181.
34. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr.* 1999;29(1):75-94. doi: https://doi.org/10.1016/S0167-4943(99)00025-4.
35. Nunes GL. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. *Rev Bras Hipertens.* 2007;14(3):162-6.
36. Kirsztajn GM. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. *J Bras Patol Med Lab.* 2007;43(4):257-64. doi://http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442007000400007.
37. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):93-108. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013.
38. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004;41(5-6):467-550. doi: 10.1080/10408360490504934.
39. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med.* 2013;368(21):2004-13. doi: 10.1056/NEJMra1216063.
40. Chan MY, Sun JL, Newby LK, Shaw LK, Lin M, Peterson ED, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2009;119(24):3110-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799981.

